

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21615 A1

BEST AVAILABLE COPY

(51) 国際特許分類: C07D 401/04, 409/04,
417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04,
451/00, 451/02, 451/14, 453/02, 417/14, 487/04, A61K
31/4439, 31/454, 31/4184, 31/427, 31/4709, 31/497,
31/498, 31/506, 31/501, 31/4375, 31/4545, 31/4725,
31/428, 31/423, 31/517, 31/502, A61P 43/00, 29/00

Yoshinori) [JP/JP]. 岡田要平 (OKADA, Yohei) [JP/JP].
竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06319

(74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-
8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株
式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000年9月14日 (14.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/264431 1999年9月17日 (17.09.1999) JP
特願2000/170715 2000年6月7日 (07.06.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本
町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

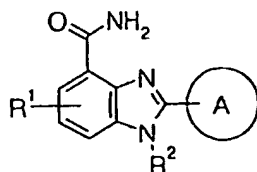
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山和
久 (TAKAYAMA, Kazuhisa) [JP/JP]. 古賀祐司
(KOGA, Yuji) [JP/JP]. 増田直之 (MASUDA, Naoyuki)
[JP/JP]. 宮崎洋二 (MIYAZAKI, Yoji) [JP/JP]. 木村
武徳 (KIMURA, Takenori) [JP/JP]. 永嶋信也 (NA-
GASHIMA, Shinya) [JP/JP]. 岡本芳典 (OKAMOTO,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

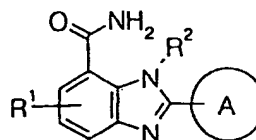
2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンゾイミダゾール誘導体



(I)



(II)

(57) Abstract: Compounds useful in the treatment of various PARP-related diseases, which are benzimidazole derivatives having heterocyclic groups at the 2-position and carbamoyl at the 4-position as represented by general formula (I) or (II) or salts thereof, wherein R¹ is H, lower alkyl, or the like; R² is H, lower alkyl, or the like; and A is an optionally substituted heterocyclic group or the like.

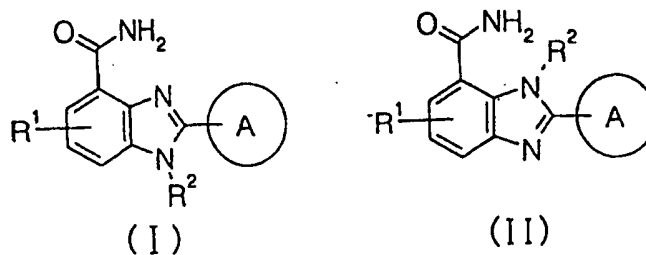
[続葉有]

WO 01/21615 A1



(57) 要約:

P A R P が関与する種々の疾患の処置に用いることができる化合物の提供。下記式 (I) 又は (II) で表される、2 位にヘテロ環基、4 位にカルバモイル基を有するベンズイミダゾール誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R¹: H、低級アルキル等

R²: H、低級アルキル等

A: 置換基を有していてもよいヘテロ環基等。)

明 細 書

ベンゾイミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に PARP 阻害剤として有用なベンゾイミダゾール誘導体に関する。

背景技術

リウマチ様関節炎（慢性関節リウマチ、rheumatoid arthritis : RA）は再燃と寛解を繰り返す多発性関節炎で、関節破壊をきたし、関節外症状を伴い、ときに生命を脅かす疾患である。RA の特徴としては（１）単核球の浸潤、（２）滑膜細胞の増殖、（３）その結果としての組織破壊が挙げられる。そのため薬物治療の目的は、関節機能の保持及び X 線により観測される骨破壊の防止である。

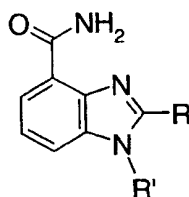
ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（Poly (ADP-ribose) polymerase : PARP）は 113 kDa の核内酵素である。PARP の N 末端に存在する 2 箇所の Zn フィンガー・モチーフが DNA 鎖の損傷を認識し、その近傍のヒストンや DNA トポイソメラーゼ I、II を含む様々な核タンパクにニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（nicotinamide adenine dinucleotide : NAD）の ADP-リボース部を重合していく反応を司ることが知られている。そのため過剰な PARP の活性化は細胞内 NAD 及び ATP 含量を枯渇させ細胞死へと導くと考えられている（J. Clin. Invest., 77, 1312-1330 (1986)）。

様々な炎症性疾患において NO や活性酸素、あるいはこれらの反応生成物であるペルオキシニトリトは組織障害を引き起こす強力なメディエーターであることは広く知られている。この組織障害は、NO、活性酸素、ペルオキシニトリトによって生じた DNA 鎖の損傷を PARP が認識・活性化し、エネルギー枯渇を招いた結果であると考えられている（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 1753-1758 (1996)）。また PARP の活性化を阻害することにより炎症時の細胞浸潤が強く抑制されることも明らかにされている（J. Exp. Med., 186, 1041-1049 (1997)、Immunology, 93, 96-101 (1998)）。

RA 患者において、関節液細胞では活性酸素産生能が亢進していること (Z. Rheumatol., 46, 227-232 (1987))、関節液および血清中の NO_2^- イオン量が著明に増加していること (Ann. Rheum. Dis., 51, 1219-1222 (1992))、末梢単核球において DNA 鎖の損傷が増加していること (Ann. Rheum. Dis., 51, 8-12 (1992))、NAD 含量が減少していること (Int. J. Clin. Pharm. Res., 14, 57-63 (1994)) 等の事実から、PARP の活性化が示唆されており、その結果として細胞浸潤や組織破壊が引き起こされていると考えられている。

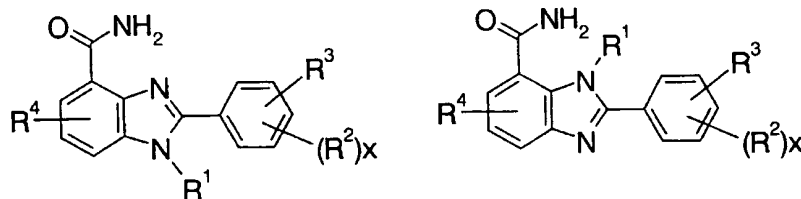
従って、PARP 阻害剤は RA をはじめとする炎症性疾患の治療薬として有用であると考えられる。

PARP 阻害活性を示すベンゾイミダゾール誘導体としては、WO97/04771 号公報に下記化合物、



(式中、R 及び R' は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、置換されていても良いアリール又は置換されていても良いアラルキル基をそれぞれ示す。)

及び、WO00/26192 号公報に下記化合物、



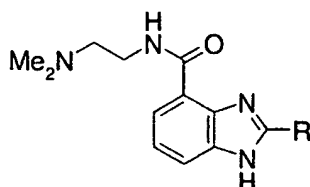
(式中の記号は当該公報参照。)

が報告されている。これらベンゾイミダゾール誘導体はベンゾイミダゾールの 2 位の環基はフェニル基に限定されている。そして、これらの PARP 阻害活性はなお不十分であった。

従って、PARP 阻害剤は RA をはじめとする炎症性疾患の治療薬として優れた効果を期待できるものの、現状では阻害活性の点で十分満足できる PARP 阻害剤は見出されておらず、優れた阻害活性を有する新規な PARP 阻害剤の開発が切望されて

いる。

なお、4 位にカルバモイル基及び 2 位にヘテロ環を含む環基を有する下記ベンゾイミダゾール誘導体が報告されている (J. Med. Chem., 33, 814-819 (1990)) が、当該化合物の用途については抗腫瘍活性のみが報告され、PARP への作用については開示も示唆もされていない。

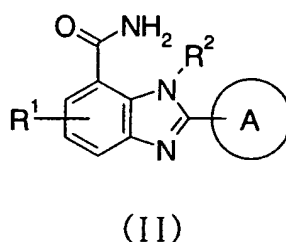
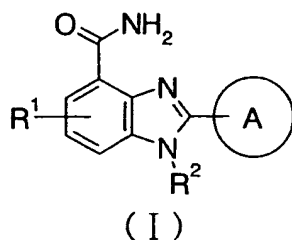


(式中、R は、フェニル、2-フリル、2-チエニル、3-チエニル、又は 2-ピロリル基等を示す。)

発明の開示

本発明者等は、PARP を阻害する化合物につき鋭意検討した結果、4 位に無置換のカルバモイル基及び 2 位にヘテロ環基を有するベンゾイミダゾール誘導体が良好な PARP 阻害活性を有し、PARP の関与する疾患の予防、治療若しくは診断薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明によれば、下記一般式 (I) 又は (II) で示されるベンゾイミダゾール誘導体 (以下、「本発明化合物」と称する。) 又はその製薬学的に許容され得る塩、並びにこれらの 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬、特に PARP 阻害剤が提供される。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R¹: H、低級アルキル、ハロゲン又はハロゲンで置換された低級アルキル基、

R²: H、低級アルキル又は CO-低級アルキル基、

A: 置換基を有していてもよいヘテロ環基、但し、該ヘテロ環が含窒素非芳香属へ

テロ環の場合、該ヘテロ環は G^1 群から選択される基を 1~4 個有する、

G^1 群：式(i) $-X^0-Y^2-Z^1$ 、(ii) $-X^0-Y^3-R^5$ 、(iii) $-X^0-Y^5-Z^2$ 、(iv) $-X^1-Y^1-Z^1$ 、(v) $-X^1-Y^4-Z^3$ 、(vi) $-X^1-Y^5-Z^2$ 、(vii) $-X^2-Y^6-Z^3$ 又は(viii) $-X^2-Y^5-Z^2$ で表される基、

X^0 ：結合、

X^1 ： C_{1-8} アルキレン又は $CO-C_{1-7}$ アルキレン、

X^2 ： C_{9-12} アルキレン、 $CO-C_{8-12}$ アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン、 C_{2-12} アルキニレン、 $CO-C_{2-12}$ アルケニレン又は $CO-C_{2-12}$ アルキニレン、

Y^1 ： CO 、 $N(R^3)$ 、 $CON(R^3)$ 又は結合、

R^3 ： H 、低級アルキル又は CO -低級アルキル基、

Y^2 ： CO_2 又は Y^1 に記載の基、

Y^3 ： O 、 S 、 $N(R^3)CO$ 、 $O-CONH$ 、 $NHCO_2$ 、 $NHCONH$ 、 $NHCSNH$ 、 $CONHNH$ 、 $NHNHCO$ 、 $O-COCO_2$ 、 $O-COCONH$ 、 $NHCOCO_2$ 、 $NHCOCONH$ 、 $C(NH)NH$ 、 $C(N-CN)NH$ 、 $NHC(NH)NH$ 、 $NHC(N-CN)NH$ 、 SO_2-O 、 SO_2NH 、 SO_2NHNH 又は $P(O)(OR^3)O$ 、

Y^4 ： CO_2 又は Y^3 に記載の基、

Y^5 ： SO 、 SO_2 、 $O-CO$ 、 $N(R^3)CO_2$ 、 $NHSO_2$ 又は $NHNHSO_2$ 、

Y^6 ： Y^1 又は Y^4 に記載の基、

Z^1 ：環原子である炭素原子で結合する置換基を有していてもよいヘテロ環基、

Z^2 ：置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基、

Z^3 ： H 又は Z^2 に記載の基。

以下同様。)

以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルキレン」、「アルケニレン」及び「アルキニレン」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級」とは、炭素数 1~6 個を意味し、「低級アルキル」として、好ましくは炭素数 1~4 の低級アルキル基であり、より好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピル基である。「アル

ケニレン」は、アルキル鎖の任意の位置に1個以上の二重結合を有することを意味し、「アルキニレン」は、アルキル鎖の任意の位置に1個以上の三重結合を有することを意味する。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示し、好ましくは、F、Cl及びBrである。

「ハロゲンで置換された低級アルキル基」としては、好ましくはフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチル基である。

「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数3乃至8個のシクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基である。

「アリール基」は、好ましくは炭素数6乃至14個の単環乃至3環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に5乃至8員のシクロアルキル環が縮環し、例えば、インダニル又はテトラヒドロナフチル基を形成していても良い。

「ヘテロ環基」とは、環原子としてO、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至8員の単環乃至三環式ヘテロ環基を示す。環原子である任意の炭素原子がオキソ基で置換されていてもよく（オキソ基より誘導される1,3-ジオキサラン環等のアセタール体を含む）、S又はNが酸化されオキシドを形成していても良い。該ヘテロ環基は、架橋されていてもよく、また、スピロ環を形成していても良い。好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフランニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル、ジオキサラニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、2-アザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-4-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル、2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル及び8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル基等が挙げられる。

更に好ましくは、ピリジル、ピラジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル及び 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル基等である。

「含窒素非芳香属ヘテロ環基」とは、環原子として少なくとも 1 つの N を有し、更に O 又は S 原子を 1 個有してもよいヘテロ環基であって、芳香属性を示さないヘテロ環基を示す。環原子である任意の炭素原子がオキシ基で置換されていてもよい。好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル及びホモピペラジニル基であり、更に好ましくはピロリジニル及びピペリジル基である。

「環原子である炭素原子で結合するヘテロ環基」とは、隣接するリンカーである Y^1 又は Y^2 で示される基と結合する環原子が炭素原子であるヘテロ環基を示す。例えば、1-ピペリジルは含まないが、2-、3-又は 4-ピペリジルは包含する。

A における「置換基を有していてもよいヘテロ環」の置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はなく、これらの置換基を 1～4 個有していてもよい。置換基として好ましくは、下記 G^0 群に示される基であり、該 G^0 群は前記 G^1 群を包含する。

G^0 群：式 $-X-Y-Z$ で表される基。

式中、X は、結合、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン、 C_{2-12} アルキニレン、 $CO-C_{1-12}$ アルキレン、 $CO-C_{2-12}$ アルケニレン又は $CO-C_{2-12}$ アルキニレンを、Y は、結合、CO、 $N(R^3)$ 、 $CON(R^3)$ 、 CO_2 、O、S、 $N(R^3)CO$ 、O-CONH、 $NHCO_2$ 、NHCONH、NHCSNH、CONHNH、NHNHCO、O-COCO₂、O-COCONH、NHCOCO₂、NHCOCOCONH、C(NH)NH、C(N-CN)NH、NHC(NH)NH、NHC(N-CN)NH、 SO_2-O 、 SO_2NH 、 SO_2NHNH 、 $P(O)(OR^3)O$ 、SO、 SO_2 、O-CO、 $N(R^3)CO_2$ 、 $NHSO_2$ 又は $NHNHSO_2$ を、Z は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロ環基又は H を示す。但し、Y が、SO、 SO_2 、O-CO、 $N(R^3)CO_2$ 、 $NHSO_2$ 又は $NHNHSO_2$ の場合、Z は、H 以外の基を示す。 G^0 群の置換基としてより好ましくは、式 $-X-Y-Z$ において、X が C_1-C_8 アルキレンかつ Y が結合又は $N(R^3)$ の場合、Z は置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、X が C_1-C_8 アルキレンかつ Y が O 又は S の場合、Z は置換基を有していてもよい低級ア

ルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、XがC₉-C₁₂アルキレン、C₂-C₁₂アルケニレン又はC₂-C₁₂アルキニレンの場合、Yは結合、O、S又はN(R³)、かつ、ZはH、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基である。G⁰群の置換基として更に好ましくは、式-X-Y-Zにおいて、XがC₁-C₈アルキレンかつYが結合の場合、Zは置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、XがC₁-C₈アルキレンかつYがO又はSの場合、Zは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、XがC₉-C₁₂アルキレン、C₂-C₁₂アルケニレン又はC₂-C₁₂アルキニレンの場合、Yは結合、O、S又はN(R³)、かつ、ZはH、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基が好ましい。G⁰群の置換基として特に好ましくは、式-X-Y-Zにおいて、XがC₁-C₈アルキレンかつYが結合の場合、Zは置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、XがC₁-C₈アルキレンかつYがO又はSの場合、Zは置換基を有していてもよいアリール基であり、XがC₉-C₁₂アルキレン、C₂-C₁₂アルケニレン又はC₂-C₁₂アルキニレンの場合、Yは結合、かつ、Zは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール基が好ましい。上記G⁰群の好ましい範囲はG¹群にも適用される。

「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の置換基としては、置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは、ハロゲン、OH、O-C₁₋₂₀炭化水素基、SH、S-C₁₋₂₀炭化水素基、CO-C₁₋₂₀炭化水素基、CO₂H、COO-C₁₋₂₀炭化水素基、CONH₂、CONH-低級アルキル、CON(低級アルキル)₂、NHCO-低級アルキル、NHCO₂-低級アルキル、NHCONH-低級アルキル、NH₂、NH-低級アルキル、N(低級アルキル)₂、CN及びNO₂基からなる群より選択される基である。これらの置換基を1～4個有していてもよい。尚、「C₁₋₂₀炭化水素基」とはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレン-シ

クロアルキル、アルケニレン-シクロアルキル、アルキニレン-シクロアルキル、アルキレン-アリール、アルケニレン-アリール、アルキニレン-アリール等を包含し、それらは更に置換基を有していてもよく、該置換基として好ましくは、ハロゲン、OH、O-低級アルキル、SH、S-低級アルキル、CO-低級アルキル、CO₂H、COO-低級アルキル、CONH₂、CONH-低級アルキル、CON(低級アルキル)₂、NHCO-低級アルキル、NHCO₂-低級アルキル、NHCONH-低級アルキル、NH₂、NH-低級アルキル、N(低級アルキル)₂、CN 及び NO₂ 基からなる群より選択される基であり、該置換基を1～4個有していてもよい。

「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは、C₁₋₂₀炭化水素基、O-C₁₋₂₀炭化水素基、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル及びオキソ基（オキソ基より誘導される1,3-ジオキソラン環等のアセタール体を含む）からなる群より選択される基であり、更に好ましくは低級アルキル基である。これらの置換基を1～4個有していてもよい。

「置換基を有していてもよいアリール基」及び「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは、C₁₋₂₀炭化水素基、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、OH、O-C₁₋₂₀炭化水素基、SH、S-C₁₋₂₀炭化水素基、CO-C₁₋₂₀炭化水素基、CO₂H、COO-C₁₋₂₀炭化水素基、CONH₂、CONH-低級アルキル、CON(低級アルキル)₂、NHCO-低級アルキル、NHCO₂-低級アルキル、NHCONH-低級アルキル、NH₂、NH-低級アルキル、N(低級アルキル)₂、CN 及び NO₂ 基からなる群より選択される基であり、更に好ましくは、低級アルキル、ハロゲン及びO-低級アルキルからなる群より選択される基である。これらの置換基を1～4個有していてもよい。

本発明における好ましい化合物は、R¹としてはH、低級アルキル又はハロゲン、R²としてはH又は低級アルキル、Aとしてはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリ

ニル、シンノリニル、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル及びジオキサニル基から選択されるヘテロ環基であり、該ヘテロ環基は置換基を有していてもよい。該ヘテロ環基の置換基として好ましくは、ノニル基、ウンデシル基、フェニルエチル基、フェニルブチル基、ヘプテニル基、フェニルエテニル基、フェニルプロペニル基、4-メトキシフェニルプロペニル基、フェノキシエチル基、2-クロロフェノキシエチル基、フェノキシプロピル基、2-クロロフェノキシプロピル基、2-シアノフェノキシプロピル基、2-ブromoフェノキシプロピル基、2-トリフルオロメチルフェノキシプロピル基、2-メチルフェノキシプロピル基、2-ニトロフェノキシプロピル基、2-メトキシカルボニルフェノキシプロピル基、2,6-ジクロロフェノキシプロピル基、3-クロロフェノキシプロピル基、3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)オキシプロピル基、4-トリフルオロメチルフェノキシプロピル基、4-ブromoフェノキシプロピル基、4-ニトロフェノキシプロピル基、4-メトキシフェノキシプロピル基、4-メチルフェノキシプロピル基、フェノキシブチル基、フェノキシペンチル基、フェニルチオプロピル基、テニルプロピル基、ピリジルプロピル基、メチルチアゾリルエチル基、ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピルアミノ基、フェノキシエチルアミノ基、ベンジルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、フェニルプロピルチオ基である。

本発明化合物の内、最も好ましい化合物としては以下の化合物が挙げられる：

2-(チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(2-エチルアミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(1-ノニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(チオフェン-2-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキ

サミド、2-{1-[3-(2-ブロモフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-シアノフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(3-クロロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-ブロモフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(4-フェノキシブチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェニルチオプロピル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド。

本発明化合物は、R²がHである場合、一般式（I）及び（II）で示される化合物は平衡にある。本発明はそれら平衡の関係にある化合物を包含する。

本発明化合物は、置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をも包含する。また、本発明化合物は不斉炭素原子を有する場合があります、不斉炭素原子に基づく異性体が存在する。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には、本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

また、本発明化合物には、薬理的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発

明の NH_2 、 OH 、 CO_2H 等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計 163-198 に記載の基が挙げられる。

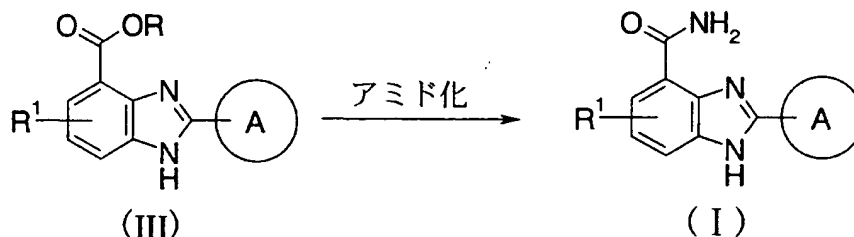
更に、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第2版)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を一般式(I)について説明するが、一般式(II)で示される化合物も、対応する原料を使用することで同様に製造することができる。

第1製法



(式中、R は H 又は低級アルキル基を示す。他の記号は前記の意味を有する。)

第1製法 (R=低級アルキル基の場合)

本製法は、エステル化合物である (III) をアンモニアと反応させアミド化し、本発明化合物 (I) を製造する方法である。反応は水、メタノール、エタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF) 等の反応に不活性な溶媒中または無溶媒中、室温乃至加熱下で行われる。場合により加圧下にて行うのが反応に有利な場合がある。

第2製法 (R=H の場合)

本製法は、カルボン酸化合物である (IIIa) を縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 等)、場合によっては、更に添加剤 (例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等) の存在下、アンモニアで処理することにより本発明化合物 (I) を製造する方法である。カルボン酸化合物 (IIIa) がヒドロキシ基、アミノ基等の反応に活性な官能基を有する場合には、これらの官能基を予め保護基で保護しておき、本反応を実施し、所望により、保護基を除去して、本発明化合物 (I) を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、DMF、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等の反応に不活性な溶媒が使用できる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いることができる。

第3製法 (環基 A 上の置換基又はその側鎖の変換)

本発明化合物を原料として、更に反応に付すことにより、種々の本発明化合物を製造することができる。

(1) 求核置換反応によるアルキル化

OH 基を有する化合物を、塩化チオニル等との反応で得られるアルキルクロリド等のアルキルハライド又は塩化メタンスルホニル又は塩化 p-トルエンスルホニル等との反応で得られる有機スルホン酸エステルとし、求核試薬と反応して使用できる。あるいは、光延反応に付すことによっても製造できる。反応はハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF 等の反応に不活性な有機溶媒中または無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

(2) 還元的アルキル化

一級若しくは二級アミンを有する化合物と、ケトンやアルデヒド等のカルボニル化合物とを反応させることにより、アルキル化を行うことができる。反応は還元的アルキル化(カルボニル化合物から見れば還元的アミノ化)の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20 巻(1992 年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。

(3) アミド化、スルホンアミド化及びエステル化

カルボン酸若しくはスルホン酸化合物を、縮合剤の存在下あるいはそれらの反応性誘導体を使用することにより製造できる。カルボン酸又はスルホン酸化合物の反応性誘導体は、酸ハライド、酸無水物、活性エステルを示す。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22 巻(1992 年)(丸善)等に記載の方法により行うことができる。

(4) カルバマート化及びウレア化

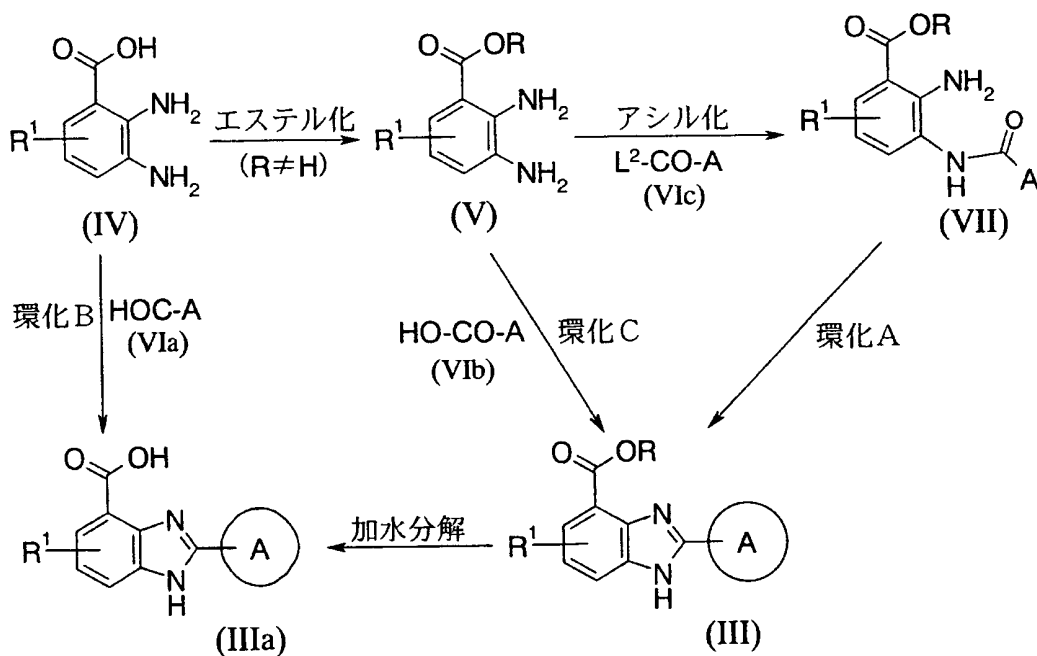
カルボン酸の反応性誘導体とアジ化ナトリウム等のアジ化物塩との反応若しくはアジ化ジフェニルホスホリル(DPPA)との反応によって得られる酸アジドを Curtius 転位することにより、あるいは、一級アミドの Hofmann 転位等により得ら

れるイソシアネート体を、OH 基を有する化合物又はアミン化合物と反応することにより製造できる。

反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF 等の反応に不活性な有機溶媒中又は無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、当量若しくは一方を過剰に用いることができる。

原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物 (III) 及び (IIIa) は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。



(式中、 L^2-CO-A はカルボン酸 ($L^2=OH$) 又はその反応性誘導体を示す。他の記号は前記の意味を有する。)

アシル化

本製法はジアミノ安息香酸エステル化合物 (V) に化合物 (VIc) を反応させてアミド誘導体 (VII) を得る方法である。反応は、前記第 3 製法 (3) アミド化、スルホンアミド化及びエステル化の条件を適用して同様に行うことができる。

環化

(環化 A) 本製法は一般式 (VII) で示されるアミド誘導体を分子内で閉環することによりエステル化合物 (III) を得る方法である。反応はハロゲン化炭化水素類、

芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な有機溶媒中または無溶媒下、触媒量乃至溶媒量の酸を用い、 -78°C ～ 0°C の冷却下、冷却下乃至室温下、室温下又は場合によっては室温下乃至加熱下に行われる。用いられる酸としては酢酸、硫酸、塩酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などが挙げられる。

(環化 B) 本製法はジアミノ安息香酸化合物 (IV)₁ をアルデヒド化合物 (VIa) とを酸化的に閉環させカルボン酸化合物 (IIIa) を得る方法である。反応は水、アルコール類、アセトニトリル、芳香族炭化水素類、エーテル類などの反応に不活性な溶媒中、ジアミノ安息香酸化合物 (IV) とアルデヒド化合物 (VIa) とを等モルまたは一方を過剰量として用い、酸化剤の存在下、室温または加熱下で行うことができる。酸化剤としては銅化合物 (酢酸銅、塩化銅など)、鉄化合物 (酢酸鉄など)、マンガ化合物 (二酸化マンガ、過マンガ酸カリウムなど)、クロム化合物 (酸化クロムなど)、ルテニウム化合物 (テトラプロピルアンモニウムパールテネートなど)、銀化合物 (酸化銀など)、セリウム化合物 (硝酸セリウムなど)、ジメチルスルホキシド、ベンゾフロキサン、ニトロベンゼン、キノン化合物 (クロラニルなど) などが挙げられる。

(環化 C) 本製法はジアミノ安息香酸エステル化合物 (V) を一般式 (VIb) で示されるカルボン酸化合物と縮合させ、エステル化合物 (III) を得る方法である。反応はジアミノ安息香酸エステル化合物 (V) とカルボン酸化合物 (VIb) とを等モルまたは一方を過剰に用い、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、無水トリフルオロ酢酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸、リン酸、ポリリン酸等の酸性条件下に行う。好ましくはポリリン酸中、氷冷下～加熱下で行う。

また、ジアミノ安息香酸エステル化合物 (V) を、前記 (環化 B) に記載の条件に付すことによっても、対応するエステル化合物 (III) を製造することができる。

エステル化及び加水分解

一般的な、カルボン酸のエステル化・加水分解反応が適用できる。具体的には、前記「Protective Groups in Organic Synthesis (第2版)」に記載されたカルボキシ基の保護・脱保護の反応を適用することができる。

その他、前記第3製法に記載のアミド化、スルホンアミド化及びエステル化等の

各反応は原料化合物の製造にも適用可能である。同様の条件を上記原料化合物 (III) に適用することにより、種々の原料化合物を製造することができる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離、精製することができる。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行うことができる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にPARP阻害作用を有するため、PARPの関与する、炎症性疾患（例えば、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、腹膜炎、胸膜炎、腎炎等）、自己免疫疾患（例えば、I型糖尿病等）、虚血再還流障害に伴う疾患（例えば、脳卒中、心筋梗塞、臓器移植等）の予防・治療薬として有用である。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

1. 無細胞系 PARP 阻害活性測定試験 (in vitro)

1) 試験化合物は所望の濃度を、82.5 mM トリス-HCl (pH 8.0)、50 mM 塩化カリウム、10 mM 塩化マグネシウム、5 mM ジチオスレイトール、100 μ g/ml ヒストン、26 nM ^3H -NAD および 0.06 unit ヒト組み替え型 PARP を含有している反応液中で 25°C、3 時間反応させた。

2) 反応液に 100 mM ニコチンアミドを添加することにより反応を停止させた。

3) 反応液を 0.5 mg 抗マウス IgG 抗体結合型 SPA ビーズと反応させ Top count (Packard 社) により酵素活性を測定した。

4) IC_{50} は PARP の ADP-ribose 重合化活性を 50% 阻害する試験化合物濃度として各化合物について算出した。

実施例 2、10、13、16、22、39、41、50、53、56、61、63、66、67、72、92に記載の化合物は、7~50 nMのIC₅₀を示した。一方、比較化合物N'-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-2-(4'-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド (J. Med. Chem., 33, 814-819 (1990), no.21の化合物) は1000 nMで阻害活性を示さなかった。

2. 生細胞系 PARP 阻害活性測定試験 (in vitro)

- 1) J774.1 細胞 (マウス単球/マクロファージ細胞株) を 25 mM HEPES および 10% 牛胎児血清含有 DMEM 培地にて 5×10^5 個/ml に調整し、37℃、5%CO₂ の条件下で 24 時間培養した。
- 2) 試験化合物は 28 mM 塩化カリウム、28 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化マグネシウム、0.01%ジギトニン及び 26 nM ³H-NAD を含む 56 mM HEPES (pH 7.5)溶液にて所望の濃度に調整し、反応溶液とした。
- 3) DMEM 培地を上記反応溶液と置換し、37℃、5%CO₂ 条件下で 15 分培養した。
- 4) 細胞を冷 5%トリクロロ酢酸にて洗浄後、2%SDS、0.1M NaOH により溶解し放射活性を測定した。
- 5) IC₅₀ は PARP の ADP-ribose 重合化活性を 50%阻害する試験化合物濃度として各化合物について算出した。

本発明化合物は、上記in vitro試験においても良好な阻害活性を示した。

3. ザイモザン誘発腹膜炎 (in vivo)

- 1) 6~8 週令雄性 Balb/c マウス (日本チャールスリバー) を実験に供した。
- 2) マウスは試験前日夕方より絶食、自由飲水とした。
- 3) 各試験化合物は 0.5%メチルセルロースにて懸濁あるいは溶解した。
- 4) 各試験化合物懸濁液あるいは溶液を上記 Balb/c マウスに所望の用量となるように 5 ml/kg にて経口投与した。陰性および陽性対照群には溶媒である 0.5%メチルセルロースを 5 ml/kg にて投与した。
- 5) ザイモザン (Sigma) は生理食塩水により 0.5 mg/ml となるように懸濁し、化合物の経口投与と同時に 1 ml/mouse にて腹腔内投与した。陰性対照群には生理食塩水を 1 ml/mouse にて腹腔内投与した。
- 6) ザイモザン投与 4 時間後に各マウスの腹腔を 5 ml の 0.1%ヘパリン含有生理食

塩水にて洗浄し腹腔内の細胞を回収した。

7) 回収した細胞数は celltak (日本光電) にて測定した。

8) ED30 はザイモザンによって腹腔に浸潤した細胞数を 30%抑制する試験化合物用量として各化合物について算出した。

実施例 2、10、41、50、61、72 に記載の化合物は、3~15 mg/kg の ED30 を示した。一方、比較化合物 2-(4'-ニトロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド (WO97/04771, 実施例 11 の化合物) は、30 mg/kg で作用を示さなかった。

4. コラーゲン誘発関節炎 (in vivo)

1) 3 mg/ml ウシ II 型コラーゲン (コラーゲン研修会) 8 ml と同量の FCA (Freund complete adjuvant H37 Ra, DIFCO Laboratories) を十分に混合し、雄性 DBA/1J マウス (日本チャールスリバー) 尾根部皮内に 100 μ l ずつ免疫した。

2) 21 日後、上記と同様に追加免疫した。

3) 追加免疫日を 0 日目とし、1 週間に 2 回の割合で体重および各肢の関節炎スコアを測定した。関節炎スコアは以下のように設定した。すなわち、0 は正常、1 は発赤および軽度の腫脹、2 は中程度の腫脹、3 は重度の腫脹または関節部の強直である。

4) 試験化合物は 0.5% メチルセルロースを溶媒として、1、3、10 および 30 mg/5 ml の濃度で懸濁し、5 ml/kg の用量にて 1 日 1 回経口投与を 21 日目まで行った。なお陰性および陽性対照群には溶媒である 0.5% メチルセルロースを 5 ml/kg にて投与した。

5) 測定結果は経日的な変化として表すと共に時間-反応曲線下面積 (AUC: area under the curve) として表した。関節炎スコアに関しては steel 検定を、体重変動に関しては Dunnett 検定を行い p 値が 0.05 以下の場合を有意とした。

本発明化合物は、上記 in vivo 試験において良好な活性を示した。

上記 1~4 の実験結果より、本発明化合物は PARP 阻害作用を有する事が確認され、PARP の関与する疾患の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

本発明化合物 (I) 又はその製薬学的に許容され得る塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担

体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプ

レー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2～4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。関節内投与の場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。なお、2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルは US5380719 に記載の方法により製造した。

参考例 1

6-メチルニコチン酸メチルエステル、ケイ皮アルデヒド、無水酢酸及び氷酢酸の混合物を外温 120℃で 12 時間攪拌した。以下、常法により後処理、精製して、6-(4-フェニル-1,3-ブタジエニル)ニコチン酸メチルエステルを無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺: 266。

参考例 2

(E)-6-スチリルニコチン酸メチルエステルの酢酸エチル溶液に 10%パラジウム-炭素を加え、常圧水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去して、粗製の 6-(2-フェネチル)ニコチン酸メチルエステルを無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺: 242。

参考例 3

6-(4-フェニル-1,3-ブタジエニル)ニコチン酸メチルエステルを用いて参考例 2 と同様にして、粗製の 6-(4-フェニルブチル)ニコチン酸メチルエステルを淡黄色油状物として得た。FAB-MS(M+H)⁺: 270。

参考例 4

6-(2-フェネチル)ニコチン酸メチルエステルのエタノール溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、6M 塩酸で pH を 3~4 とした後、分液処理して、粗製の 6-(2-フェネチル)ニコチン酸を無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺ : 228。

参考例 5

(E)-6-スチリルニコチン酸メチルエステルを用いて参考例 4 と同様にして、粗製の(E)-6-スチリルニコチン酸を無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺ : 226。

参考例 6

6-(4-フェニルブチル)ニコチン酸メチルエステルを用いて参考例 4 と同様にして、粗製の 6-(4-フェニルブチル)ニコチン酸を無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺ : 256。

参考例 7

5-クロロ-3-ニトロアントラニル酸のメタノール溶液に濃硫酸を加え、16 時間加熱還流後、常法により精製して、5-クロロ-3-ニトロアントラニル酸メチルエステルを黄色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺ : 231。

参考例 8

5-クロロ-3-ニトロアントラニル酸メチルエステルをエタノール及び酢酸エチル混合溶媒中、10%パラジウム-炭素存在下、水素雰囲気下に接触還元して、2,3-ジアミノ-5-クロロ安息香酸メチルエステルを茶褐色固体として得た。EI-MS(M⁺) : 200。

参考例 9

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルを THF 中、トリエチルアミン及び 4-ジメチルアミノピリジン存在下、チオフェン-2-カルボニルクロリドと反応後、常法により精製して、2-アミノ-3-[(チオフェン-2-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステルを淡灰色粉末として得た。

参考例 10

ニコチン酸を、トリエチルアミン及び THF の混合溶媒中、クロロギ酸イソブチルと反応後、2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルと反応させ、以下、常法により精製して、2-アミノ-3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエス

ルを淡褐色粉末として得た。

参考例 1 1

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルの DMF 溶液に、6-クロロニコチン酸、WSC・HCl 及び HOBt を加え反応後、常法により精製して 2-アミノ-3-[(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステルを淡緑色粉末として得た。

参考例 1 2

2-アミノ-3-[(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル及び酢酸を加熱下反応後、常法により精製して、メチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを淡褐色粉末として得た。

参考例 1 3

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステル及び 3-チオフェンカルボン酸を、五酸化ニリン及びリン酸より調製したポリリン酸中、加熱下反応し、以下、常法により精製して、メチル 2-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを褐色粉末として得た。

参考例 1 4

チアゾール-2-カルボキシアルデヒド及び 2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルをメタノール中反応後、ベンゾフロキサンのアセトニトリル溶液で処理し、常法により精製して、メチル 2-チアゾール-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを淡黄色固体として得た。

参考例 1 5

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルおよび 1H-ピロール-2-カルバルデヒドのメタノール溶液に酢酸、酢酸銅(II)水和物及び水を加え、加熱した。沸騰するとすぐに銅塩を濾取し、減圧下乾燥させた。得られた銅塩のエタノールおよび濃塩酸懸濁液に二硫化ナトリウム九水和物の水溶液を加え、加熱し沸騰させ、すぐに濾過した。濾液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH を 6 にした。水を加えた後、液量が半分程度になるまで溶媒を減圧濃縮した。生じた沈殿物を濾取後、常法により精製して、メチル 2-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを茶褐色固体として得た。

参考例 16 a 及び b

メチル 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート及びジメチルホルムアミドジメチルアセタールを、トルエン中 3 時間加熱環流して反応後、常法により精製して、メチル 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート (16 a) 及びメチル 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-3-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート (16 b) を無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺: (16 a 及び b 共に) 323。

参考例 17

メチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートをエタノール及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液中 50℃で加水分解して、2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸を淡褐色粉末として得た。

参考例 18

メチル 6-クロロ-2-チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートをメタノール及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液中加水分解して、6-クロロ-2-チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸を無色固体として得た。

参考例 19

6-メチルアントラニル酸を DMF 中、N-ブromoコハク酸イミドと反応させて、5-ブromo-6-メチルアントラニル酸を無色固体として得た。EI-MS(M⁺): 229。

参考例 20

5-ブromo-6-メチルアントラニル酸より文献 (J. Med. Chem., 33, 814-819 (1990)) に記載の方法により、5-ブromo-6-メチル-3-ニトロアントラニル酸を得た。EI-MS(M⁺): 274。

参考例 21

5-ブromo-4-メチル-3-ニトロアントラニル酸 (文献 (J. Med. Chem., 30, 843-851 (1987)) に記載の方法と同様にして、4-ブromo-3-メチルアニリンより製造) を水酸化ナトリウム水溶液中、10%パラジウム-炭素存在下、水素雰囲気下に接触還元した。反応液を濾過後酢酸で酸性とし、メタノール中、酢酸銅 (II) 水和物存在下、2-チオフェンカルバルデヒドと加熱下反応させた。銅塩を濾取し、エタノール、濃塩酸及び二硫化ナトリウム九水和物の水溶液を加え、加熱沸騰させた後すぐに濾過

した。濾液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、常法により精製して、7-メチル-2-チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸を無色固体として得た。

参考例 2 2

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルの DMF 溶液に 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸、WSC・HCl 及び HOBt を加え、室温下一夜攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥（無水硫酸マグネシウム）後、留去して得た粗生成物と酢酸の混合物を、120℃で 1 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムを加え、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキシラートを淡桃色粉末として得た。

参考例 2 3

2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボン酸及び THF の混合物に CDI を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液にアンモニア飽和の THF を加え、室温下終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後、溶媒を留去して、2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミドを白色粉末として得た。FAB-MS(M+H)⁺: 360。

参考例 2 4

2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド及びトリフルオロ酢酸の混合物を、室温下終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチル及びイソプロピルエーテルを加えて得られる固体を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2 トリフルオロ酢酸塩粗生成物(26.6 g)を白色粉末として得た。FAB-MS(M+H)⁺: 245。

以下、市販の化合物あるいは文献等で公知の化合物を用い、上記の参考例 9 の方法と同様にして表 1 に示す参考例 2 5 及び 2 6 の化合物を、参考例 1 0 の方法と同様にして表 1 に示す参考例 2 7 ～ 3 1 の化合物を、参考例 1 1 の方法と同様にして

表1に示す参考例32～43の化合物を、参考例12の方法と同様にして表3に示す参考例44～65の化合物を、参考例13の方法と同様にして表3に示す参考例66の化合物を、参考例15の方法と同様にして表3に示す参考例67の化合物を、参考例21の方法と同様にして表4に示す参考例74の化合物を、参考例22の方法と同様にして表3に示す参考例68の化合物を、参考例17の方法と同様にして表4に示す参考例69～73、75～87の化合物及び表2に示す参考例88～89の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。参考例化合物の構造及び物理化学的データを、参考例9～11及び25～43の化合物は表1に、参考例16a、16b、88及び89の化合物は表2に、参考例12～15、22、44～68の化合物は表3に、参考例17、18、21、69～87の化合物は表4にそれぞれ示す。

実施例1

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸(549 mg)のTHF(20 ml)懸濁液にCDI(350 mg)を加え、室温下1時間攪拌した。反応液にアンモニア飽和のTHF(15 ml)を加え、室温下一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水洗して2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(420 mg)を白色粉末として得た。

実施例2

金属封管中、-50℃以下に冷却した液体アンモニア(35 ml)にメチル 2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(3.58 g)を加え、140℃で3日間加熱した。反応容器を-50℃以下に冷却して開封後、反応液を濃縮し、DMF-酢酸エチルから再結晶して2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(2.58 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例3

金属封管中、-50℃以下に冷却した液体アンモニア(15 ml)にメチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(640 mg)を加え、140℃で3日間加熱した。反応容器を-50℃以下に冷却して開封後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、次いでエタノールから再結晶して、2-(2-アミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミ

ダゾール-4-カルボキサミド(312 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例 4

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(250 mg)及びフェニルプロピルアミン(2 ml)を 100℃で一夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、次いでイソプロパノールから再結晶して、2-(2-フェニルプロピルアミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(215 mg)を無色粉末として得た。

実施例 5

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸(200 mg)及び 40%メチルアミン水溶液(2 ml)を、封管中 100℃で 8 時間加熱した。反応混合物を水で希釈後、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層をクロロホルムで洗浄後、1M 塩酸水を加えて pH5 とし、析出した固体を濾取、乾燥して、粗生成物(189 mg)を得た。得られた粗生成物(157 mg)に THF(10 ml)及び CDI(148 mg)を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液にアンモニアを飽和した THF(20 ml)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取、水洗して、2-(2-メチルアミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(78 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例 6

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(600 mg)、フェネチルメルカプタン(609 mg)の DMF(6 ml)溶液に、ナトリウムメトキシド(357 mg)を加え、65℃で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、1M 塩酸水を加え、pH4 とした。析出した固体を濾取後、THF-メタノールより再結晶し、2-(2-フェネチルスルファニルピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(466 mg)を無色針状晶として得た。

実施例 7

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(600 mg)、ベンジルアルコール(595 mg)、18-crown-6(71 mg)の DMF(6 ml)溶液に、カリウム tert-ブトキシド(tBuOK, 740 mg)を加え、95℃で 8 時間攪拌した。反応混合物に、18-

crown-6(291 mg)及び tBuOK(246 mg)を加え、95℃で 14 時間攪拌し、更に、18-crown-6(291 mg)及び tBuOK(246 mg)を加え、95℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、1M 塩酸水を加え、pH4 とした。析出した固体を濾取後、THF-メタノールより再結晶し、2-(2-ベンジルオキシピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(324 mg)を無色針状晶として得た。

実施例 8

メチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(767 mg)及び 28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(10 ml)を、封管中 140℃で一晩加熱した。反応混合物を濃縮後、水で希釈し、1M 塩酸水を加えて pH6 とした。析出した固体を濾取、乾燥して、粗生成物(287 mg)を得た。得られた粗生成物に THF(10 ml)及び CDI(280 mg)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にアンモニアを飽和した THF(20 ml)を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加えて得られた固体を濾取後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、次いで DMF-酢酸エチルから再結晶して、2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(128 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例 9

2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2 トリフルオロ酢酸塩粗生成物(767 mg)、ドデカナール(0.54 ml)、酢酸(5 滴)及び 1,2-ジクロロエタン(10 ml)の混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.20 g)を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、2-(1-ドデシルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド(554 mg)を得た。得られた化合物をメタノールに溶解し、フマル酸 117 mg を加えた。生じた結晶を再結晶（メタノール-酢酸エチル）し、2-(1-ドデシルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド 1/2 フマル酸塩(510 mg)を白色粉末として得た。

実施例 10

2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2 トリフルオロ

酢酸塩粗生成物(700 mg)、3-フェノキシプロピルブロミド(215 mg)、炭酸カリウム(1.4 g)、ヨウ化カリウム(150 mg)及び DMF(13 ml)の混合物を室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥(無水硫酸マグネシウム)、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、2-[1-(3-フェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド(289 mg)を白色粉末として得た。

実施例 11

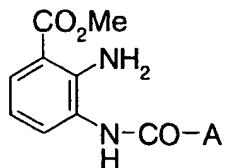
2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2 トリフルオロ酢酸塩粗生成物(483mg)のジクロロメタン(10 ml)懸濁液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1 ml) および p-トルエンスルホンクロリド(264mg)を加え、室温下 30 分間攪拌した。反応液に炭酸水酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製後、再結晶(クロロホルム-メタノール-酢酸エチル)することにより 2-(1-トルエン-4-スルホンピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド(152 mg)を得た。を白色粉末として得た。

以下、上記実施例 1～11 に記載の方法と同様にして表 5～8 に示す実施例 12～93 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。実施例化合物の構造を表 5～8 に、物理化学的データを表 9 にそれぞれ示す。

また、表 10～13 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

表中、次に示す略号を用いる。Rex: 参考例番号、Ex: 実施例番号、Cmpd: 化合物番号、Str: 構造式、Me: メチル、Et: エチル、tBu: tert-ブチル、Boc: tBuO-CO-、Ph: フェニル、Bn: ベンジル、cHex: シクロヘキシル、Ac: アセチル。Sal: 塩 (HCl: 塩酸塩; Ox: シュウ酸塩; Fu: フマル酸塩; 無記載: フリー体)、Syn: 製造法 (数字は同様に製造した実施例番号を示す)、Dat: 物理化学的データ (F: FAB-MS(M+H)⁺; FN: FAB-MS(M-H)⁻; NMR: DMSO-d₆ 中の ¹HNMR におけるピークの δ (ppm))。

表 1

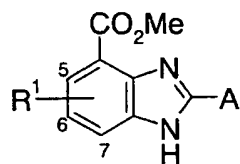


Rex	A	Dat	Rex	A	Dat	Rex	A	Dat
9		F:277	30		F:287	38		F:323
10		F:272	31		F:273	39		FN:325
11		F:306	32		F:278	40		F:376
25		F:272	33		F:311	41		F:374
26		F:261	34		F:273	42		F:404
27		F:272	35		F:322			
28		F:286	36		F:322	43		F:344
29		F:286	37		F:322			

表 2

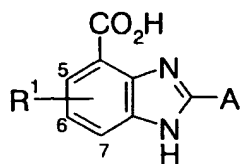
Rex	Str	R	Dat
16a		Me	F:323
88		H	F:309
16b		Me	F:323
89		H	F:309

表 3



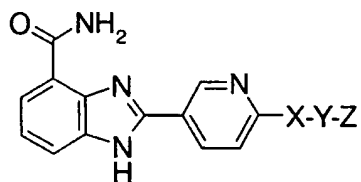
Rex	R ¹	A	Dat	Rex	R ¹	A	Dat
12	H		F:288	54	H		F:243
13	H		F:259	55	H		F:243
14	H		F:260	56	H		F:255
15	H		F:242	57	H		F:309
22	H		F:360	58	H		F:254
44	H		F:260	59	H		F:304
45	H		F:254	60	H		F:254
46	H		F:304	61	H		F:305
47	H		F:255	62	H		F:326
48	H		F:358	63	H		F:356
49	H		F:269	64	H		F:386
50	H		F:268	65	H		F:268
51	H		F:259	66	6-Cl		F:293
52	H		F:293	67	H		F:243
53	H		El:303	68	H		F:350

表 4



Rex	R ¹	A	Dat	Rex	R ¹	A	Dat
17	H		F: 274	77	H		FN:288
18	6-Cl		FN:277	78	H		FN:293
21	7-Me		F: 259	79	H		FN:288
69	H		F: 229	80	H		FN:288
70	H		FN:227	81	H		F:336
71	H		F: 279	82	H		FN:342
72	H		FN:244	83	H		F:342
73	H		F: 246	84	H		F:372
74	5-Me		F: 259	85	H		F:312
75	H		F:228	86	H		F:346
76	H		F:229	87	H		F:240

表 5

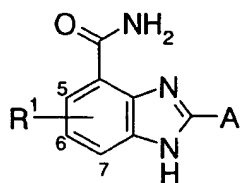


Ex	Syn	X-Y-Z	Ex	Syn	X-Y-Z	Ex	Syn	X-Y-Z
1	1	-Cl	12	1	-(CH ₂) ₂ Ph	19	4	-NHCH ₂ cHex
3	3	-NH ₂	13	1	-CH=CH-Ph	20	5	
4	4	-NH(CH ₂) ₃ Ph	14	1	-(CH ₂) ₄ Ph			
5	5	-NHMe	15	2	-Me	21	5	-NHEt
6	6	-S(CH ₂) ₂ Ph	16	4	-NH(CH ₂) ₂ OPh	22	6	-SCH ₂ Ph
7	7	-OCH ₂ Ph	17	4	-NH(CH ₂) ₅ Me	23	6	-S(CH ₂) ₃ Ph
8	8	-OMe	18	4	-NH(CH ₂) ₂ Ph	24	7	-O(CH ₂) ₃ Ph

表 6

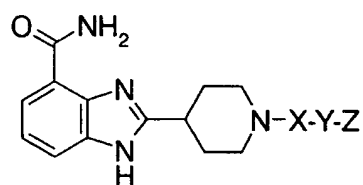
Ex	Syn	Str	Dat	Ex	Syn	Str	Dat
92	1		F : 308	93	1		F : 308

表 7



Ex	Syn	R ¹	A	Sal	Ex	Syn	R ¹	A	Sal
2	2	H			37	1	H		
25	1	H			38	1	H		
26	1	7-Me			39	1	H		9/10HCl
27	1	5-Me			40	1	H		
28	1	6-Cl			41	2	H		
29	1	H			42	2	H		HCl
30	1	H			43	2	H		
31	1	H			44	2	H		
32	1	H			45	2	H		
33	1	H			46	2	H		
34	1	H			47	2	H		
35	1	H			48	2	H		
36	1	H			49	2	H		

表 8



Ex	Syn	X-Y-Z	Sal	Ex	Syn	X-Y-Z	Sal
9	9	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$	1/2Fu	62	10	$-(\text{CH}_2)_4\text{OPh}$	9/5HCl
10	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{OPh}$		63	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Ph}$	9/5HCl
11	11	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$		64	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$	
50	10	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$	2HCl	65	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	
51	9	$-(\text{CH}_2)_8\text{Me}$	4/5Ox	66	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{SPh}$	2HCl
52	9	$-(\text{CH}_2)_4-\text{Me}$	1/2Fu	67	10	$-(\text{CH}_2)_2\text{OPh}$	2HCl
53	9	$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$	2HCl	68	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Ac})\text{Ph}$	5/2Ox
54	9	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$	5/2Ox	69	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	
55	9	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	3HCl	70	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2)_2$	
56	9	$-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$	1/2Fu	71	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{SOPh}$	2HCl
57	9	$-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$		72	10	$-(\text{CH}_2)_3-\text{Ph}$	2HCl
58	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$		73	10	$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{Et}$	20x
59	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$		74	10	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})$	2HCl
60	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$		75	10	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})$	1.85HCl
61	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})$		76	10	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	2HCl

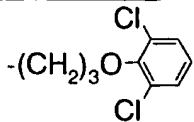
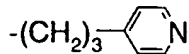
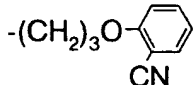
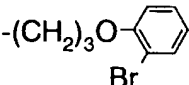
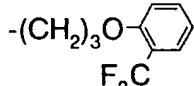
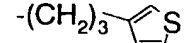
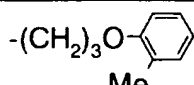
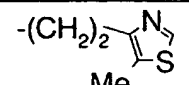
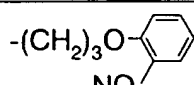
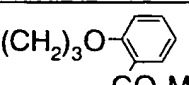
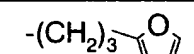
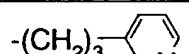
77	10		2HCl	85	10		
78	10		1.9HCl	86	10		2HCl
79	10	$-(CH_2)_2CO_2Et$		87	11	$-SO_2Me$	
80	10		2HCl	88	10		2HCl
81	10		2HCl	89	10		3HCl
82	10		2HCl	90	10		2HCl
83	10		3HCl	91	10		
84	10	$-(CH_2)_2OMe$					

表 9

Ex	Dat
1	F : 273
2	F : 239 ; NMR : 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.76-7.78 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.19 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.82 (2H, d, J=4.8 Hz), 9.25 (1H, s), 13.75 (1H, brs)
3	F : 254
4	F : 372
5	F : 268
6	F : 375 ; NMR : 3.00 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.48 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.21-7.39 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.74-7.77 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J=7.4, 1.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 9.28 (1H, brd, J=2.5 Hz), 9.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.48 (1H, s)
7	F : 345 ; NMR : 5.45 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.33-7.43 (4H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.74-7.76 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=7.9, 1.0 Hz), 8.54 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 9.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.30 (1H, brd, J=2.4 Hz), 13.39 (1H, s)
8	F : 269
9	F : 413
10	F : 379 ; NMR : 1.81-2.14 (6H, m), 2.48 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.88-3.02 (3H, m), 3.32 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.33 (1H, s), 12.7 (1H, s)

11	F : 399
12	F : 343
13	F : 341 ; NMR : 7.34-7.47 (5H, m), 7.71-7.92 (7H, m), 8.59 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 9.29 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.57 (1H, s)
14	F : 371 ; NMR : 1.59-1.68 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.63 (2H, t, d=7.6 Hz), 2.86 (2H, t, d=7.4 Hz), 7.14-7.30 (5H, m), 7.37 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.48 (1H, d, J=6.4 Hz), 9.25-9.31 (2H, m), 13.49 (1H, s)
15	F : 253
16	F : 374 ; NMR : 3.72-3.77 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.45 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.70 (1H, brd, J=2.9 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.18 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.36 (1H, brd, J=2.9 Hz), 13.1 (1H, s)
17	F : 338
18	F : 358
19	F : 350
20	F : 354
21	F : 282
22	F : 361 ; NMR : 4.52 (2H, s), 7.24-7.40 (4H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.75-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 9.28 (1H, brd, J=3.0 Hz), 9.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.49 (1H, s)
23	F : 389 ; NMR : 1.96-2.04, (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.18-7.32 (5H, m), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.76-7.78 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.42 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 9.19 (1H, br), 9.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.45 (1H, br)
24	F : 373 ; NMR : 2.04-2.11, (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.36 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.18-7.37 (6H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 9.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.31 (1H, s), 13.37 (1H, s)
25	F : 228
26	F : 258
27	F : 258
28	F : 278
29	F : 228
30	F : 245
31	EI : 277
32	FN : 243
33	F : 227
34	F : 228
35	F : 289
36	F : 294

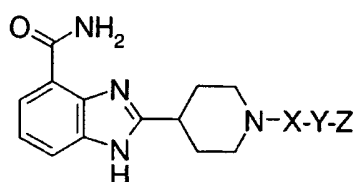
37	F : 289
38	F : 289
39	F : 335 ; NMR : 2.90 (1H, dd, J=16.6, 9.8 Hz), 3.02 (1H, dd, J=16.6, 8.3 Hz), 3.63-3.69 (1H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.41 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.55 (1H, d, J=15.1 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.53 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.60 (1H, s)
40	F : 311
41	F : 244 ; NMR : 7.29 (1H, t, J=4.4 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.68-7.79 (2H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.14 (1H, brs), 13.43 (1H, brs)
42	F : 244
43	F : 239
44	F : 239
45	F : 253
46	F : 254
47	EI : 239
48	F : 240
49	F : 290
50	F : 369 ; NMR : 2.05-2.15 (2H, m), 2.23 (2H, t, 5.2 Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.02-3.16 (3H, m), 3.21 (1H, br), 3.43 (1H, br), 6.90-6.95 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=3.4, 5.3 Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.0, 4.9 Hz), 7.44 (1H, br), 7.70-7.89 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.77 (1H, br), 10.45 (1H, brs)
51	F : 371
52	F : 341
53	F : 359 ; NMR : 2.25-2.46 (4H, m), 3.26 (2H, t, J=11.7 Hz), 3.57 (1H, brs), 3.77 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.40 (2H, brs), 7.35-7.61 (6H, m), 7.81 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.69 (1H, brs), 11.57 (1H, brs)
54	F : 391 ; NMR : 1.90-2.40 (4H, m), 3.25 (3H, m), 3.00-3.65 (5H, m), 3.78 (3H, s), 3.78 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.25 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.4 Hz), 9.04 (1H, brs), 10.00 (1H, brs)
55	F : 364 ; NMR : 2.15-2.40 (5H, m), 3.11 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.13-3.25 (3H, br), 7.44 (1H, br), 7.80-7.89 (3H, m), 7.92 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.35 (1H, Br), 8.76 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.75 (1H, brs)
56	F : 341
57	F : 336
58	F : 393
59	F : 409
60	F : 424

61	F : 413 ; NMR : 1.81-2.12 (8H, m), 2.50 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.90-3.01 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.95 (1H, dt, J=1.5, 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=1.5, 7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.70 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.38 (1H, brs), 12.69 (1H, brs)
62	F : 393 ; NMR : 1.74-2.00 (4H, m), 2.22-2.40 (4H, m), 3.02-3.21 (4H, m), 3.51 (1H, m), 3.66 (2H, d, J=11.7 Hz), 3.98-4.04 (2H, m), 6.90-6.98 (3H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.74-7.92 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.73 (1H, brs), 10.79 (1H, brs)
63	F : 427
64	F : 447
65	F : 413
66	F : 395
67	F : 365 ; NMR : 2.26-2.42 (4H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.75 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.45-4.52 (2H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.84 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.65 (1H, brs), 11.33 (1H, brs).
68	F : 420
69	F : 457,459
70	F : 437
71	F : 411
72	F : 361 ; NMR : 2.23-2.42 (4H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 3.55 (1H, brs), 3.63 (2H, d, J=10.8 Hz), 3.93 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.46 (1H, dt, J=6.8, 16.1 Hz), 6.86 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.30-7.54 (6H, m), 7.81 (1H, brs), 7.89 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.69 (1H, brs), 11.19 (1H, brs)
73	F : 311 ; NMR : 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 2.24-2.34 (4H, m), 3.06 (2H, t, J=10.2 Hz), 3.26 (1H, brs), 3.47 (2H, d, J=11.7 Hz), 3.95 (2H, brs), 7.27 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.67 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.03 (1H, brs), 11.19 (1H, brs)
74	F : 399 ; NMR : 2.26-2.43 (4H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.64 (3H, m), 3.80 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.60 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.04 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (1H, dt, J=1.5, 7.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.83 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.67 (1H, brs), 11.42 (1H, brs)
75	F : 427 ; NMR : 1.79-2.01 (4H, m), 2.24-2.40 (4H, m), 3.02-3.42 (5H, m), 3.66 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.5, 7.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.82 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.69 (1H, brs), 10.80 (1H, brs)
76	F : 413 ; NMR : 2.20-2.40 (6H, m), 3.04-3.60 (5H, m), 3.70 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.12 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.95 (1H, dd, J=1.9, 7.8 Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.81 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.68 (1H, brs), 10.95 (1H, brs).

77	F : 447 ; NMR : 2.30-2.43 (6H, m), 3.10-3.64 (5H, m), 3.72 (2H, d, J=11.6 Hz), 4.08 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.22 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.53 (1H, m), 7.84 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.67 (1H, brs), 11.16 (1H, brs)
78	F : 404 ; NMR : 2.25-2.43 (6H, m), 3.10-3.32 (4H, m), 3.59 (1H, m), 3.61 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.14 (2H, t, J=5.8 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.65-7.78 (2H, m), 7.83 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, brs), 11.23 (1H, brs)
79	F : 331
80	F : 447 ; NMR : 2.20-2.42 (6H, m), 3.10-3.28 (4H, m), 3.40 (1H, m), 3.68 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.25 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.68 (1H, brs), 11.07 (1H, brs).
81	F : 393 ; NMR : 2.20 (3H, s), 2.25-2.42 (6H, m), 3.10-3.33 (4H, m), 3.60 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.2 Hz), 4.09 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.85 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.94 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.84 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, brs), 11.15 (1H, brs)
82	F : 424 ; NMR : 2.25-2.42 (6H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.40 (1H, m), 3.70 (2H, d, J=12.7 Hz), 4.41 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, dt, J=1.4, 7.4 Hz), 7.82 (1H, brs), 7.87-7.95 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, brs), 11.16 (1H, brs)
83	F : 353 ; NMR : 2.21 (2H, t, J=3.4 Hz), 2.25-2.35 (3H, m), 2.65 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.00-3.55 (5H, br), 3.65 (2H, d, J=11.7 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.39 (1H, dd, J=1.9, 3.4 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.70-7.90 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.74 (1H, br), 10.65 (1H, br)
84	F : 303
85	F : 364 ; NMR : 1.74 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.85-1.92 (2H, m), 1.95-2.09 (3H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.60-2.68 (3H, m), 2.85-2.98 (3H, m), 7.23-7.29 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, br), 7.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.45 (2H, dd, J=1.5, 4.4 Hz), 9.33 (1H, s), 12.66 (1H, brs)
86	F : 457,459 ; NMR : 2.23-2.43 (6H, m), 3.10-3.25 (4H, m), 3.61 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.93 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=1.0, 8.3 Hz), 7.37 (1H, m), 7.51-7.62 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.67 (1H, brs), 11.23 (1H, brs)
87	F : 323
88	F : 369
89	F : 370 ; NMR : 2.37-2.40 (3H, m), 2.41 (3H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.42-3.27 (5H, m), 3.61 (1H, br), 3.77 (2H, d, J=11.7 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.60 (1H, br), 8.99 (1H, s), 11.41 (1H, brs)

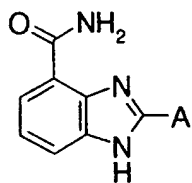
90	F : 437 ; NMR : 2.21-2.42 (6H, m), 3.10-3.33 (4H, m), 3.46 (1H, m), 3.70 (2H, d, J=11.8 Hz), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.06 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.47-7.57 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=1.9, 7.8 Hz), 7.83 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.69 (1H, brs), 11.04 (1H, brs)
91	F : 364

表 1 0



Cmpd	X-Y-Z	Cmpd	X-Y-Z
1	-(CH ₂) ₃ NH-Boc	14	-(CH ₂) ₃ O-CO-CO-OBn
2	-(CH ₂) ₃ O-CONH-Bn	15	-(CH ₂) ₃ O-CO-CO-NHBn
3	-(CH ₂) ₃ NHCONH-Ph	16	-(CH ₂) ₃ NH-CO-CO-OBn
4	-(CH ₂) ₃ NHCSNH-Ph	17	-(CH ₂) ₃ NH-CO-CO-NHBn
5	-(CH ₂) ₃ CO-NH-NHPh	18	-(CH ₂) ₃ NH-C(NH)-NH ₂
6	-(CH ₂) ₃ -NH-NHCOPh	19	-(CH ₂) ₃ NH-C(N-CN)-NH ₂
7	-(CH ₂) ₃ NH-SO ₂ -Me	20	-(CH ₂) ₄ C(NH)-NH ₂
8	-(CH ₂) ₃ SO ₂ -NHBn	21	-(CH ₂) ₄ C(N-CN)-NH ₂
9	-(CH ₂) ₃ SO ₂ -OBn	22	-(CH ₂) ₂ P(O)(OEt) ₂
10	-(CH ₂) ₃ SO ₂ -NH-NHEt	23	-(CH ₂) ₃ NH-NHSO ₂ -Me
11	-(CH ₂) ₃ O-	24	-(CH ₂) ₃ O-
12	-(CH ₂) ₃ S-	25	-(CH ₂) ₃ -
13	-(CH ₂) ₃ -	26	-(CH ₂) ₃ -

表 1 1



Cmpd	A	Cmpd	A	Cmpd	A
27		38		49	
28		39		50	
29		40		51	
30		41		52	
31		42		53	
32		43		54	
33		44		55	
34		45		56	
35		46		57	
36		47		58	
37		48		59	

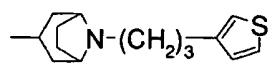
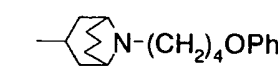
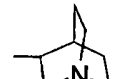
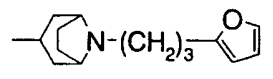
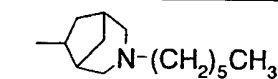
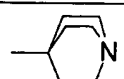
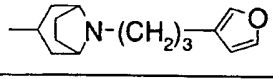
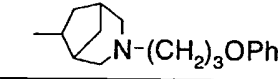
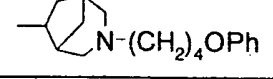
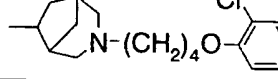
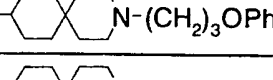
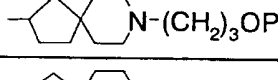
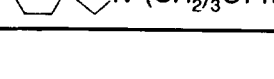
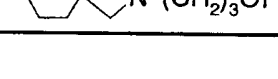
60		66		72	
61		67		73	
62		68			
63		69			
64		70			
65		71			

表 1 2

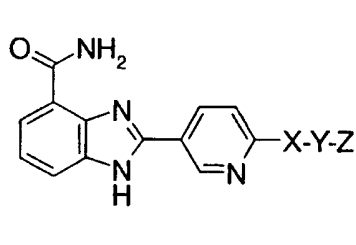
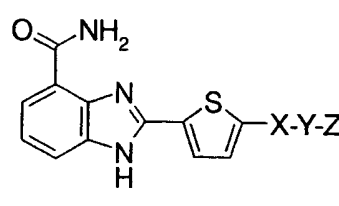
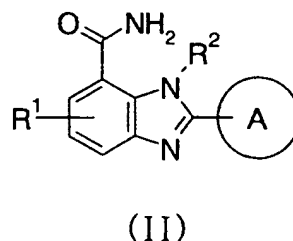
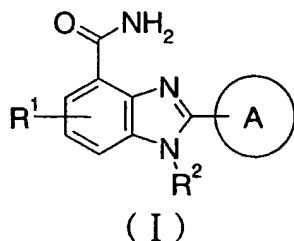
	Cmpd	X-Y-Z	Cmpd	X-Y-Z
	74	-(CH ₂) ₄ Me	78	-S-(CH ₂) ₂ OPh
	75	-(CH ₂) ₃ OPh	79	-O-(CH ₂) ₂ SPh
	76	-(CH ₂) ₃ SPh	80	-S-(CH ₂) ₂ SPh
	77	-O-(CH ₂) ₂ OPh		

表 1 3

	Cmpd	X-Y-Z	Cmpd	X-Y-Z
	81	-CO(CH ₂) ₂ Ph	84	-Me
	82	-CO-CH=CHPh	85	-(CH ₂) ₃ Ph
	83	-CO-C ≡ C-Ph	86	-(CH ₂) ₃ OPh

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) 又は (II) で示されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R¹: H、低級アルキル、ハロゲン又はハロゲンで置換された低級アルキル基、

R²: H、低級アルキル又は CO-低級アルキル基、

A: 置換基を有していてもよいヘテロ環基、但し、該ヘテロ環が含窒素非芳香属ヘテロ環の場合、該ヘテロ環は G¹ 群から選択される基を 1~4 個有する、

G¹ 群: 式(i)-X⁰-Y²-Z¹、(ii)-X⁰-Y³-Z³、(iii)-X⁰-Y⁵-Z²、(iv)-X¹-Y¹-Z¹、(v)-X¹-Y⁴-Z³、(vi)-X¹-Y⁵-Z²、(vii)-X²-Y⁶-Z³ 又は(viii)-X²-Y⁵-Z² で表される基、

X⁰: 結合、

X¹: C₁-₈ アルキレン又は CO-C₁-₇ アルキレン、

X²: C₉-₁₂ アルキレン、CO-C₈-₁₂ アルキレン、C₂-₁₂ アルケニレン、C₂-₁₂ アルキニレン、CO-C₂-₁₂ アルケニレン又は CO-C₂-₁₂ アルキニレン、

Y¹: CO、N(R³)、CON(R³)又は結合、

R³: H、低級アルキル又は CO-低級アルキル基、

Y²: CO₂ 又は Y¹ に記載の基、

Y³: O、S、N(R³)CO、O-CONH、NHCO₂、NHCONH、NHCSNH、CONHNH、NHNHCO、O-COCO₂、O-COCONH、NHCOCO₂、NHCOCOCONH、C(NH)NH、C(N-CN)NH、NHC(NH)NH、NHC(N-CN)NH、SO₂-O、SO₂NH、SO₂NHNH 又は P(O)(OR³)O、

Y⁴: CO₂ 又は Y³ に記載の基、

Y⁵: SO、SO₂、O-CO、N(R³)CO₂、NHCO₂ 又は NHNHCO₂、

Y⁶: Y¹ 又は Y⁴ に記載の基、

Z¹: 環原子である炭素原子で結合する置換基を有していてもよいヘテロ環基、

Z²: 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基、

Z³: H 又は Z²に記載の基。)

2. 2-(チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(チオフェン-2-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドからなる群から選択される請求の範囲 1 記載のベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。
3. 請求の範囲 1 記載のベンゾイミダゾール誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
4. PARP 阻害剤である請求の範囲 3 記載の医薬組成物。
5. 炎症性疾患の予防又は治療剤である請求の範囲 4 記載の医薬組成物。
6. 慢性関節リウマチの予防又は治療剤である請求の範囲 5 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, C07D417/14, 487/04, A61K31/4439, 454, 4184, 427, 4709, 497, 498, 506, 501, 4375, 4545, 4725, 428, 423, 517, 502, A61P43/00, 29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, C07D417/14, 487/04, A61K31/4439, 454, 4184, 427, 4709, 497, 498, 506, 501, 4375, 4545, 4725, 428, 423, 517, 502, A61P43/00, 29/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/04771, A1 (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED), 13 February, 1997 (13.02.97), & CA, 2225465, A & AU, 9666240, A & EP, 841924, A1 & CN, 1195985, A & JP, 11-510154, A & BR, 9610051, A & NO, 9800414, A & US, 6100283, A	1-6
PX	WO, 00/32579, A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 08 June, 2000 (08.06.00), & DE, 19916460, A	1-6
A	DENNY W.A. et al., "Potential antitumor agents. 59. Structure-activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a new class of minimal DNA-intercalating agents which may not act via topoisomerase II", J.Med.Chem., (1990), 33(2), pp.814-9	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 November, 2000 (22.11.00)		Date of mailing of the international search report 05 December, 2000 (05.12.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, C07D417/14, 487/04, A61K31/4439, 454, 4184, 427, 4709, 497, 498, 506, 501, 4375, 4545, 4725, 428, 423, 517, 502, A61P43/00, 29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, C07D417/14, 487/04, A61K31/4439, 454, 4184, 427, 4709, 497, 498, 506, 501, 4375, 4545, 4725, 428, 423, 517, 502, A61P43/00, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/04771, A1 (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED), 13. 2月. 1997 (13. 02. 97) & CA, 2225465, A&AU, 9666240, A&EP, 841924, A1&CN, 1195985, A&JP, 11-510154, A&BR, 9610051, A&NO, 9800414, A&US, 6100283, A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 11. 00

国際調査報告の発送日

05.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 00/32579, A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) , 8. 6月. 2000 (08. 06. 00) & DE, 19916460, A	1-6
A	DENNY W.A. et al., "Potential antitumor agents. 59. Structure- activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4- carboxamides, a new class of minimal DNA-intercalating agents which may not act via topoisomerase II", J. Med. Chem., (1990), 33(2), p. 814-9	1-6

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)